

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

# PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 293 136 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 12 P 7/62

## DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 12 P / 338 345 6	(22)	02.03.90	(44)	22.08.91
(71)	Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Lapitzkaja, Margarita A., Dr. rer. nat., SU; Pivnitsky, Kasimir K., Dr. rer. nat., SU; Theil, Fritz, Dr. rer. nat., DE; Schick, Hans, Prof. Dr. sc. nat., DE; Schwarz, Sigfrid, Prof. Dr. sc. nat., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Organische Chemie, O - 1199 Berlin, DE; Akademie der Medizinischen Wissenschaften der UdSSR, Institut für Experimentelle Endokrinologie, Moskau, SU; VEB Jena-pharm, O - 6900 Jena, DE				
(74)	Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Organische Chemie, BfPN, Rudower Chaussee 5, O - 1199 Berlin, DE				

(54) Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen

(55) (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-en, enzymkatalysierte Umesterung; cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en; Carbonsäureester; Carbonsäurevinylester; Lipase; Schweinepankreas-Lipase; Pankreatin; optisch aktives Prostaglandin; Prostaglandinderivat; Herz-Kreislauf-Erkrankung; Veterinärmedizin

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen, indem cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en mit einem Carbonsäureester, erfindungsgemäß einem Carbonsäurevinylester, in Gegenwart einer Lipase umgesetzt wird. Das Zielprodukt dient als Ausgangsmaterial für die Synthese optisch aktiver Prostaglandine und Prostaglandinderivate, die als Herz-Kreislauf-Mittel und in der Veterinärmedizin eingesetzt werden können.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

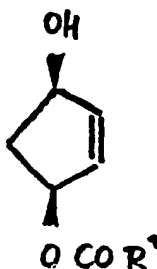
# Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> n-Alkyl bedeutet, durch Umsetzung von cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en der Formel II mit Carbonsäureestern in Gegenwart einer Lipase bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, dadurch gekennzeichnet, daß als Carbonsäureester ein Carbonsäurevinylester der allgemeinen Formel III, in der R<sup>1</sup> n-Alkyl bedeutet, eingesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit dem Carbonsäurevinylester in Gegenwart eines wasserfreien organischen Lösungsmittels erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit dem Carbonsäurevinylester in Gegenwart einer Base erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit dem Carbonsäurevinylester in Gegenwart eines wasserfreien organischen Lösungsmittels sowie einer Base erfolgt.

Hierzu 1 Seite Formeln

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen der allgemeinen Formel I,



in der R<sup>1</sup> n-Alkyl bedeutet.

Dieser Verbindungstyp ist Ausgangsmaterial für die Synthese optisch aktiver Prostaglandine und Prostaglandinderivate, die zur Verhütung und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, für gynäkologische Indikationen, zur Verhütung und Behandlung von Magen- und Darmgeschwüren in der Humanmedizin sowie zur Geburten- und Brustsynchronisation in der Tierproduktion verwendbar sind.

## Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die enzymkatalysierte Umesterung von cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en mit Carbonsäureestern, insbesondere mit 2,2,2-Trichlorethylacetat, in wasserfreien organischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base und einer Lipase bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C führt zwar zur Bildung der Zielverbindung mit hohem Enantiomerenüberschuß (ca. 95% ee), jedoch nur in Ausbeuten unter 50% (DD-A 1-264 707). Die Nachteile dieses Verfahrens sind weiterhin die Verwendung des relativ teuren und nur schwer entfernbaren 2,2,2-Trichlorethylacetats und die relativ langen Reaktionszeiten.

## Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, eine enantioselektive Synthese von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen der allgemeinen Formel I aufzufinden, welche mit preiswertem Acylierungsmittel und in kürzerer Zeit abläuft, wobei die chemische Ausbeute bei sehr hohem Enantiomerenüberschuß verbessert werden soll.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-enen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> n-Alkyl bedeutet, durch enzymkatalysierte Umesterung zu entwickeln, wobei ein zur Erreichung des Zieles geeignetes Acylierungsmittel eingesetzt werden soll.

Diese Aufgabe wird gelöst, indem die meso-Verbindung cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en der Formel II (G. O. Schenck, D. E. Dunlop; Angew. Chem. 68, 248 (1956); C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Tanaka; Synthesis 1974, 876) mit einem Carbonsäureester, und zwar erfindungsgemäß mit einem Carbonsäurevinylester der allgemeinen Formel III, in der R<sup>1</sup> n-Alkyl bedeutet, in einem

wasserfreien organischen Lösungsmittel wie Diethylether, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol, vorzugsweise Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer Base wie Pyridin, Triethylamin, 4-N,N-Dimethylamino-pyridin oder Imidazol, vorzugsweise Triethylamin, oder ohne Zusatz von Base und in Gegenwart einer Lipase tierischen, mikrobiellen oder pflanzlichen Ursprungs, vorzugsweise roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin, beziehungsweise ohne organisches Lösungsmittel in Gegenwart einer Base der obengenannten Art und einer Lipase der obengenannten Art bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise 25°C, umgesetzt wird.

Hierdurch werden (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-ene der Formel I in akzeptabler chemischer Ausbeute (etwa 60%) bei sehr hohem Enantiomerenüberschuß (> 99% ee) erhalten. Zugleich wird durch die Wahl der Reaktionsbedingungen die Umsetzung zum Zielprodukt technisch einfacher gestaltbar.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

Eine Lösung von 1,0g (10mmol) cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en (II), 6,02g (70mmol) Vinylacetat und 0,71g (7,0mmol) absolutem Triethylamin in 25ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 25°C mit 5g roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin versetzt und 2,5 Stunden bei einer Temperatur von 25°C gerührt. Danach wird die Suspension filtriert und der Filtrückstand mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt. Man erhält 0,921g (65%) (1R,4S)-4-Acyloxy-1-hydroxycyclopent-2-en (I) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 46°C bis 48°C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 1,58 ppm (1 H, dt, J 15 Hz und 4 Hz, 5α-H); 1,86 ppm (1 H, s, OH); 1,99 ppm (3 H, s, OAc); 2,74 ppm (1 H, dt, J 15 Hz und 8 Hz, 5β-H); 4,65 ppm (1 H, m, 1α-H); 5,42 ppm (1 H, mm, 4α-H); 5,98 ppm (2 H, dd, J 15 Hz und 6 Hz, -CH=CH-).  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -65,1° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

Enantiomerenüberschuß: > 99% (nach <sup>19</sup>F-NMR des (+)-Mosheresters)

Man erhält außerdem 0,588g (32%) cis-1,4-Diacetoxycyclopent-2-en.

##### Beispiel 2

Eine Lösung von 0,8g (8mmol) cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en (II), 6,32g (55mmol) Vinylbutyrat und 0,58g (5,7mmol) absolutem Triethylamin in 25ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 25°C mit 4g roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin versetzt und 2,5 Stunden bei einer Temperatur von 25°C gerührt. Danach wird die Suspension filtriert und der Filtrückstand mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird unter Flash-Chromatographie gereinigt. Man erhält 0,747mg (55%) (1R,4S)-4-Butyroxycyclopent-2-en (II) vom Siedepunkt von 140°C (15 Pa, Kugelrohr).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,84 ppm (3 H, t, J 7 Hz); 1,36-1,81 ppm (3 H, m, 5α-H u. CH<sub>2</sub>); 2,04 ppm (1 H, s, OH); 2,74 ppm (1 H, dt, J 15 Hz und 8 Hz, 5β-H); 4,64 ppm (1 H, m, 1α-H); 5,44 ppm (1 H, m, 4α-H); 5,38 ppm (2 H, dd, J 15 Hz und 6 Hz, -CH=CH-).  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -60,7° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

Enantiomerenüberschuß: > 99% (nach <sup>19</sup>F-NMR des (+)-Mosheresters)

Man erhält außerdem 0,613g (32%) cis-1,4-Bityroxycyclopent-2-en.

##### Beispiel 3

Eine Lösung von 1,0g (10mmol) cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en (II), 13,0g (350mmol) Vinylacetat und 0,71g (7,0mmol) Triethylamin wird bei 25°C mit 5g roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin versetzt und 2,5 Stunden bei einer Temperatur von 25°C gerührt. Nach analoger Aufarbeitung wie im Beispiel 1 erhält man 0,807g (57%) (1R,4S)-4-Acetoxy-1-hydroxycyclopent-2-en (I).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -64,4° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

Enantiomerenüberschuß: > 99% (nach <sup>19</sup>F-NMR des (+)-Mosheresters)

Man erhält außerdem 0,745g (40%) cis-1,4-Diacetoxycyclopent-2-en.

##### Beispiel 4

Eine Lösung von 1,0g (10mmol) cis-1,4-Dihydroxycyclopent-2-en (II), 6,02g (70mmol) Vinylacetat und 25ml Tetrahydrofuran wird bei 25°C mit 5g roher Schweinepankreas-Lipase in Form des Präparates Pankreatin versetzt und 2,5 Stunden bei einer Temperatur von 25°C gerührt. Nach analoger Aufarbeitung wie im Beispiel 1 erhält man 0,849g (60%) (1R,4S)-4-Acetoxy-1-hydroxycyclopent-2-en (I).

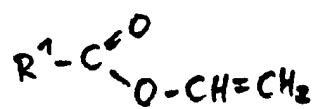
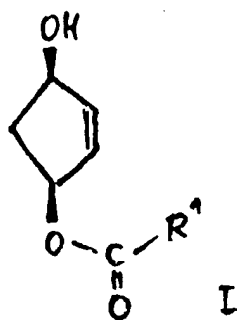
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -64,6° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

Enantiomerenüberschuß: > 99% (nach <sup>19</sup>F-NMR des (+)-Mosheresters)

Man erhält außerdem 0,563g (31%) cis-1,4-Diacetoxycyclopent-2-en.

293736

- 3 -



$R^1$ : n-alkyl

III